



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 9/00	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 95/33444 (43) Date de publication internationale: 14 décembre 1995 (14.12.95)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/00745 (22) Date de dépôt international: 7 juin 1995 (07.06.95) (30) Données relatives à la priorité: 94/07074 9 juin 1994 (09.06.94) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI SANTE NUTRITION ANIMALE [FR/FR]; Z.I. de la Bal- lastière, F-33501 Libourne Cédex (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): GUYONNET, Jérôme [FR/FR]; 21, route de Baurech, F-33880 Saint-Caprais-de- Bordeaux (FR). FILHOL, Marie-Sophie, Françoise, Danielle [FR/FR]; 76, rue Emile-Zola, F-33400 Talence (FR). (74) Mandataire: LE GUEN, Gérard; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, F-75441 Paris Cédex 09 (FR).		(81) Etats désignés: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, MW, SD, SZ, UG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>
(54) Title: THERAPEUTIC OR DIETETIC COMPOSITION IN THE FORM OF MEDICINAL GEL FOR THE ADMINISTRATION TO PETS (54) Titre: COMPOSITION THERAPEUTIQUE OU DIETETIQUE SOUS FORME DE GEL MEDICAMENTEUX POUR L'ADMINISTRATION A DES ANIMAUX DE COMPAGNIE (57) Abstract The invention relates to a veterinary therapeutic or dietetic composition to be administered orally, comprising (% by weight): from 1 to 15 % of a hydrocolloïde, from 15 to 70 % of a C ₂ to C ₁₂ polyol, from 0.1 to 10 % of an active principle, optionally stabilizers, aromas, preservatives and water, q.s.p. 100 %, in the form of a gel having an elasticity modulus (E') from 10 ⁴ to 5.10 ⁶ Pa at 20 °C and a dissipation modulus (E'') from 10 ³ to 10 ⁵ Pa at 20 °C. (57) Abrégé L'invention a pour objet une composition thérapeutique ou diététique vétérinaire pour administration par voie orale comprenant (% en poids): de 1 à 15 % d'un hydrocolloïde, de 15 à 70 % d'un polyol en C ₂ à C ₁₂ , de 0,1 à 10 % de principe actif, le cas échéant des stabilisants, arômes, conservateurs et de l'eau, q.s.p. 100 %, et se présentant sous la forme d'un gel ayant un module d'élasticité (E') allant de 10 ⁴ à 5.10 ⁶ Pa à 20 °C et un module de dissipation (E'') allant de 10 ³ à 10 ⁵ Pa à 20 °C.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

- 1 -

Composition thérapeutique ou diététique sous
forme de gel médicamenteux pour l'administration à des animaux
de compagnie

La présente invention concerne une composition thérapeutique ou diététique de forme galénique nouvelle, pour des animaux, plus particulièrement les animaux de compagnie.

5 Actuellement, les compositions à usage vétérinaire administrables par voie orale se présentent sous les formes suivantes :

- les comprimés, qui représentent la forme la plus couramment utilisée,
- 10 - les poudres, à incorporer aux aliments ou à dissoudre dans les boissons,
- les pâtes orales à incorporer aux aliments ou à déposer directement sur la langue de l'animal, et
- les gélules.

15 Aucune des compositions actuellement disponibles ne présente toutes les caractéristiques souhaitables pour une forme administrable par voie orale destinée à l'animal de compagnie, qui pourrait être prise spontanément par l'animal en dehors de tout repas mais aussi, si
20 désiré, mélangé à la nourriture.

L'obtention d'une forme appréciée par l'animal doit être un objectif prioritaire dans la préparation d'une composition destinée au traitement des animaux dits de compagnie. Il s'agit en effet d'une forme
25 destinée à être administrée par le propriétaire de l'animal et ce dernier répugne, dans la très grande majorité des cas, à effectuer une administration forcée.

Or, on a constaté que la prise spontanée par l'animal est rare avec les comprimés, gélules ou capsules. En effet, la prise spontanée par l'animal est
30 fonction à la fois de l'aromatisation et de la consistance de la forme galénique.

Ainsi, selon EP-A-0320320, on a présenté un

comprimé enrobé dans une matrice appétente ayant l'arôme souhaité (poudre de foie et levure de bière), mais non la consistance. De même, l'aromatisation, des pâtes orales est aisée, mais la consistance de pâte n'est familière ni au chien ni au chat, et ceux-ci manifestent une certaine réticence à leur égard.

Il est aussi souhaitable de pouvoir obtenir aisément une dose unitaire adaptée à la taille de l'animal. Actuellement, on constate que, pour les comprimés, la sécabilité souvent délicate ne permet pas une maîtrise parfaite de la posologie selon le poids de l'animal ; pour les gélules et les capsules, l'absence de sécabilité conduit à l'augmentation du nombre d'unités à administrer, sauf pour les animaux de petite taille, auxquels la dose unitaire est généralement adaptée par le fabricant.

Les pâtes orales devraient en principe être dosées plus facilement, mais on constate que leur fractionnement en petites doses n'est pas facile, étant donné leur consistance et leur adhérence aux parois notamment des seringues.

La présente invention supprime ces inconvénients et s'applique à pratiquement toute administration de principe actif médicamenteux ou diététique par voie orale. Elle a pour objet une composition thérapeutique ou diététique vétérinaire destinée à être administrée par voie orale, dans laquelle l'incorporation d'agents aromatisants est aisée et dont la consistance est familière aux animaux de compagnie puisqu'elle est voisine de celle de certains aliments pour chiens et chats actuellement commercialisés, de sorte que l'animal absorbera spontanément la composition même en dehors des repas ; de plus, elle se présente sous forme de dose unitaire tout en étant facilement divisible avec un objet tranchant permettant ainsi son adaptation à la taille de

l'animal traité.

La présente invention a donc pour objet une composition thérapeutique ou diététique vétérinaire pour administration par voie orale comprenant (% en poids) :

- 5 - de 1 à 15% d'un hydrocolloïde,
- de 15 à 70% d'un polyol en C_2 à C_{12} ,
- de 0,1 à 10% de principe actif,

le cas échéant des stabilisants, arômes et conservateurs, et de l'eau, q.s.p. 100%,

10 et se présentant sous la forme d'un gel ayant un module d'élasticité (E') allant de 10^4 à $5 \cdot 10^6$ Pa à 20°C et un module de dissipation (E'') allant de 10^3 à 10^5 Pa à 20°C .

Par composition thérapeutique vétérinaire, on entend une composition qui sera administrée à l'animal
15 de compagnie, ou éventuellement d'élevage, dans le cadre de la prévention ou du traitement de maladies, ou en tant que complément alimentaire; cette composition peut donc être à usage thérapeutique préventif ou curatif.

La plupart des principes actifs, y compris
20 les liquides, peuvent être mis sous cette forme et être associés à des agents de sapidité, d'aromatisation, des colorants, des facteurs d'appétence, des stabilisants et des conservateurs.

Parmi les principes actifs médicamenteux, on
25 peut citer notamment les antibiotiques, les neuroleptiques, les progestatifs, les antiparasitaires, etc....

Parmi les produits diététiques, on peut citer les complexes ou ensembles de vitamines, les acides aminés, les acides gras essentiels, les sels minéraux et
30 les oligo-éléments.

La composition selon la présente invention concerne avant tout les animaux de compagnie tel que le chien, le chat, le cheval, mais peut aussi s'adresser aux animaux d'élevage dans la mesure où un traitement
35 individuel est désiré.

La composition selon l'invention se présente sous la forme d'un gel, assez dur, ayant un module d'élasticité (E') allant de 10^4 à $5 \cdot 10^6$ Pa, de préférence de $2 \cdot 10^4$ à $6 \cdot 10^5$ Pa, et un module de dissipation (E'') allant de 10^3 à 10^5 Pa, de préférence de 10^3 à $5 \cdot 10^4$ Pa, mesurés à 20°C. Ces plages de valeurs ont été déterminées à 1 Hz avec un appareil Rheometrics® RDA II. Il s'agit donc d'un gel relativement rigide et élastique, légèrement déformable en général, plus ferme que ceux utilisés dans l'industrie alimentaire pour enrober les pièces de charcuterie.

La composition selon l'invention est réalisée notamment grâce à l'association d'un hydrocolloïde ayant un rôle d'agent structurant et d'un polyol en C_2 à C_{12} ayant en particulier un rôle de plastifiant.

Parmi les hydrocolloïdes on choisit ceux qui ont des propriétés d'épaississement ou de gélification suffisantes pour fournir à la composition les caractéristiques physiques requises selon l'invention, de préférence dans le groupe comprenant les alginates, les carraghénanes (κ et ι), la gélose (agar - agar), les dérivés de cellulose comme la carboxyméthylcellulose, le xanthane et la gélatine, surtout la gélose, et la gélatine ayant une force de gel élevée, supérieure à 200 Bloom. Ces produits sont tous disponibles dans l'industrie alimentaire.

Parmi les polyols en C_2 à C_{12} conviennent notamment le glycol et le glycérol ou leurs dérivés (diglycol, ...), et les sucres, notamment de saccharose et les hexoses (glucose, levulose, etc...).

Les sucres peuvent être avantageusement introduits dans la composition sous forme de sirop, par exemple sirops de glucose à 70% ou 80 %.

Le principe actif est présent dans la composition à une concentration comprise entre 0,1 et 10%

en poids, de préférence de 0,1 à 5% pour les compositions thérapeutiques et de 2 à 10 % pour les compositions diététiques. Il pourra être associé à des colorants, des aromatisants, des agents de sapidité et autres additifs bien connus de l'homme de métier; ceux-ci sont en général efficaces à faible concentration, mais certains peuvent être utilisés en plus forte proportion.

Les compositions de l'invention comprenant en outre de 0,5 à 10% d'arômes sont particulièrement préférées.

A titre d'exemple on peut citer en tant qu'arôme "la levure de bière" qui peut être introduite à raison de 5 à 10%, les arômes "poisson" ou "viande" du commerce qui sont généralement incorporés dans des proportions plus faibles, comprises entre 0,1 à 1,5%.

Parmi les compositions thérapeutiques de l'invention, celles qui contiennent 5 à 10% de gélatine et de 35 à 50% de glycérol ou encore 1 à 5% de gélose et 30 à 70% de glycérol ainsi que de l'eau, sont particulièrement indiquées.

Sont également préférées les compositions thérapeutiques contenant de 1 à 5% de gélose et de 20 à 40% de glucose ainsi que celles comprenant de 10 à 15% de gélatine et de 20 à 30% de glucose.

D'excellents résultats sont obtenus avec les compositions de l'invention présentant un module d'élasticité E' compris entre $3,5 \cdot 10^4$ et $1,5 \cdot 10^6$ Pa à 20°C.

La composition selon l'invention peut être préparée de manière connue pour l'homme de l'art, généralement par dissolution de l'hydrocolloïde dans l'eau à température élevée (par exemple 70 à 90°C), éventuellement additionnée du polyol, puis introduction des autres composants à une température plus basse (par exemple 40 à 70°C). Le mélange refroidi se prend en gel.

Dans ce qui suit, on décrit des exemples de réalisation de l'invention ainsi que les résultats des études d'administration chez l'animal.

5 EXEMPLE 1

Dans cet exemple sont proposées des combinaisons d'hydrocolloïde et de polyol particulièrement appréciées des animaux en raison de leur consistance de type gel dur, ainsi que le montrent les essais sur l'appétence des chiens et des chats présentés ci-dessous.

Les combinaisons testées sont rassemblées dans le tableau I suivant. Ces combinaisons de polyol et d'hydrocolloïde ont été comparées à un comprimé témoin commercialisé ne contenant ni arôme, ni principe actif, dont la formulation a été rapportée au tableau I

TABLEAU I
Compositions

20	A	B	C	D	E	Comprimé témoin
25	Gélatine: 7 g Glycérol: 40 g Eau purifiée q.s.p.100g	Agar : 2,5 g Glycérol : 40 g Eau purifiée q.s.p.100g	Agar : 1 g Sirop de glucose à 83% : 45 g Eau purifiée q.s.p.100g	Agar : 5 g Sirop de glucose à 83% : 30 g Eau purifiée q.s.p.100g	Gélatine: 14 g Sirop de glucose à 83% : 30 g Eau purifiée q.s.p.100g	Polivinyl pyrroli- done K30:1,37g Lactose : 60 g Amidon : 22,9 g Cellulose: q.s.p.100g

La prise spontanée de ces différentes formulations par des chiens de race Beagle et des chats (Félix Catus) a été étudiée.

Dans chaque cas, les essais ont été réalisés sur 30 animaux, les différents gels ou comprimés étant proposés aux animaux deux fois par jour.

Les résultats obtenus sont résumés dans le
5 tableau II suivant :

TABLEAU II

	Nbre chiens	prises chats	Nbre chiens	refus chats	% de chiens	<u>prises chats</u>
10 GEL A	36	18	24	42	60%	30%
GEL B	38	13	22	47	63%	22%
GEL C	38	27	22	33	63%	45%
GEL D	35	13	25	47	58%	22%
GEL E	38	14	22	46	63%	23%
15 comprimé témoin	18	8	42	52	30%	13%

Ces résultats montrent clairement la préférence des chiens et chats pour les gels A à E constitués de polyol et d'hydrocolloïde.
20

Par addition de 0,1 à 10% de principe actif on a pu observer que le comportement de l'animal n'était guère modifié.

25 **EXEMPLE 2 : Gel d'amoxicilline à l'agar-agar**

On introduit 2,5 g d'agar-agar du commerce préparé selon la méthode Noble dans un mélange de 55,5 ml d'eau et de 40 g de glycérol ; le mélange est porté sous agitation vers 80-85°C pour dissoudre l'agar ; on
30 introduit ensuite dans le milieu agité et maintenu à 70°C environ, 0,1 g de parahydroxybenzoate de méthyle sodé

(PHBM), 0,04 g de parahydroxybenzoate de propyle sodé (PHBP), puis 0,8 g de trihydrate d'amoxicilline et 1 g d'arôme pâte de foie.

5 La pâte obtenue est coulée dans des moules et laissée refroidir à température ambiante pour donner des parallélépipèdes de 30 x 22 x 6 mm, pesant environ 5 grammes.

On a mesuré son comportement rhéologique à 20°C, 1Hz, avec un appareil Rheometrics RDA II :

- 10 - module d'élasticité $E' = 5,8.10^5$ Pa
- module de dissipation $E'' = 1,5.10^4$ Pa.

EXEMPLE 3 : Gel d'amoxicilline à l'agar-agar.

15 On opère comme dans l'exemple 2, mais en utilisant 70 g de glycérol et 25,5 ml d'eau. On obtient un gel médicamenteux ayant les caractéristiques suivantes :

$E' = 5,9.10^5$ Pa et $E'' = 2,1.10^4$ Pa.

20 **EXEMPLE COMPARATIF 1 :**

Les gels obtenus dans les exemples précédents [(2) pour le chien, (3)] pour le chat) avec un arôme pâte de foie, ont été formulés avec de l'amoxicilline aux posologies habituellement utilisées. L'appétence de ces formulations est comparée aux formes commerciales, soit :

- 25 - chien : comprimés d'amoxicilline VETRIMOXIN^R comprimés
- chat : pâte d'amoxicilline VETRIMOXIN^R pâte.

30 Les produits ont été administrés en 2 prises par jour pendant une durée de 3 jours à 24 chiens (Beagles) et 24 chats (Felix Catus) respectivement.

Les essais ont été réalisés aussi bien en prise spontanée qu'en prise forcée. Dans le cadre de la prise forcée, la substance médicamenteuse est par exemple administrée de force dans la gueule de l'animal. Il y a

prise lorsque celui-ci ne régurgite pas ladite substance.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau III suivant :

TABLEAU III

10		Prise spontanée		Prise forcée	
		Nombre	% total des animaux	Nombre	% total des prises forcées
15	Chiens				
	Gel de l'exemple 2	48	94 %	30/72	42 %
	Vetrimoxin ^R comp	3	6 %	25/72	35 %
	Chats				
	Gel de l'exemple 3	32	70 %	44/72	61 %
	Vetrimoxin ^R pâte	14	30 %	55/72	76 %

En prise spontanée, le gel est très largement préféré aux comprimés et à la pâte, tandis qu'en prise forcée, les résultats sont sensiblement analogues.

EXEMPLE 4 : Gels à base d'agar-agar et de glycerol.

On a réalisé les formulations rassemblées dans le tableau IV suivant selon la méthode de l'exemple 2, avec 1,5 % de NaCl au lieu d'un principe actif médicamenteux. Les échantillons se présentent sous forme de cylindres de 10 mm de diamètre. Six mesures ont été effectuées sur chaque échantillon à 20°C avec un appareil Rheomatics^R RDA II et la valeur moyenne de E' et E'' à 1Hz a été déterminée. Les résultats sont regroupés ci-après :

TABLEAU IV

Composition	A	B	C	D
Agar-agar(g)	1	2,5	2,5	5
Glycérol (g)	40	40	70	40
Na Cl (g)	1,5	1,5	1,5	1,5
PHBM sodé (g)	0,1	0,1	0,1	0,1
PHBP sodé (g)	0,04	0,04	0,04	0,04
Eau purifiée q.s.p. 100 g	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
E' (Pa)	$9,6 \cdot 10^4$	$5,8 \cdot 10^5$	$5,9 \cdot 10^5$	$1,3 \cdot 10^6$
E'' (Pa)	$3,2 \cdot 10^3$	$1,5 \cdot 10^4$	$2,1 \cdot 10^4$	$5,3 \cdot 10^4$

15

Le pourcentage des prises spontanées a été d'au moins 60 % chez les chiens (Beagle), alors qu'il était seulement de 30 % avec un comprimé témoin (contenant pour 100 g, 1,37 g de polyvinyl pyrrolidone K30, 60,0g de lactose, 1,5 g de NaCl, 22,9 g d'amidon et cellulose qsp 100,0g).

20

EXEMPLE 5 : Gels à base d'agar-agar et de glucose.

25

On a réalisé les formulations et les mesures rassemblées dans le tableau V suivant comme dans les exemples 2 et 4. On a constaté le même % de prises spontanées que dans l'exemple 4.

TABLEAU V

Composition	A	B	C	D
- Agar-agar (g)	1	2,5	1	2,5
- sirop de glucose à 83% (g)	30	30	45	45
- Na Cl (g)	1,5	1,5	1,5	1,5
- PHBM sodé (g)	0,1	0,1	0,1	0,1
- PHBP sodé (g)	0,04	0,04	0,04	0,04
- Eau purifiée q.s.p. 100 g	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
E' (Pa)w=1 Hz	$3,6 \cdot 10^4$	$1,98 \cdot 10^5$	$3,06 \cdot 10^4$	$2,17 \cdot 10^5$
E'' (Pa)w=1 Hz	$1,5 \cdot 10^4$	$9 \cdot 10^3$	$1,010^3$	$1,1 \cdot 10^4$

EXEMPLE 6 : Gel d'amoxicilline à la gélatine/glycérol.

On introduit dans 40 g de glycérol et 42,05 g d'eau, 7 g de gélatine en poudre à haute force de gel (227 bloom à 6,76 %) et on porte le mélange à 80°C pour dissoudre la gélatine. On ajoute ensuite 0,1 g de parahydroxybenzoate de méthyle sodé et 0,05 g de parahydroxybenzoate de propyle sodé puis 0,8 g de trihydrate d'amoxicilline et 10 g de levure de bière.

La pâte obtenue est moulée et laissée refroidie comme à l'exemple 2.

On obtient un gel qui est pris spontanément par 60 % des chiens (Beagle) et 30 % des chats.

EXEMPLE 7 : Gel d'amoxicilline à la gélatine/glucose.

On opère comme dans l'exemple 6, mais avec 14 g de gélatine et 30 g de sirop de glucose à 84 % (au lieu du glycérol).

REVENDICATIONS

1. Composition thérapeutique ou diététique
5 vétérinaire pour administration par voie orale comprenant
(% en poids) :

- de 1 à 15% d'un hydrocolloïde,
- de 15 à 70% d'un polyol en C_2 à C_{12} ,
- de 0,1 à 10% de principe actif,

10 le cas échéant des stabilisants, arômes, conservateurs
et de l'eau, q.s.p. 100%,
et se présentant sous la forme d'un gel ayant un module
d'élasticité (E') allant de 10^4 à 5.10^6 Pa à 20°C et un
module de dissipation (E'') allant de 10^3 à 10^5 Pa à 20°C.

15 2. Composition selon la revendication 1, caracté-
risée en ce qu'elle comprend de 0,5 à 10% d'arôme.

3. Composition selon la revendication 1, caracté-
risée en ce que l'hydrocolloïde est choisi parmi les
alginates, les carraghénanes, la gélose, la carboxymé-
20 thylicellulose, le xanthane et la gélatine.

4. Composition selon la revendication 1, caracté-
risée en ce que le polyol est choisi parmi le glycol, le
diglycol, le glycérol, et les hexoses.

5. Composition selon l'une quelconque des revendi-
25 cations 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle comprend de 1
à 5% de gélose et de 30 à 70% de glycérol.

6. Composition selon l'une quelconque des revendi-
cations 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle comprend de 1
à 5% de gélose et de 20 à 40% de glucose.

30 7. Composition selon l'une quelconque des revendi-
cations 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle comprend de 10
à 15% de gélatine et de 20 à 30% de glucose.

8. Composition selon l'une quelconque des revendi-
cations 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle comprend de 5
35 à 10% de gélatine et de 35 à 50% de glycérol.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 8, caractérisée en ce qu'elle a un module d'élasticité de $3,5 \cdot 10^4$ à $1,5 \cdot 10^5$ Pa à 20°C.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. onal Application No
PCT/FR 95/00745

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 379 147 (STERLING DRUG INC.) 25 July 1990 see the whole document ---	1-9
A	EP,A,0 100 157 (E.R. SQUIBB & SONS) 8 February 1984 see claims 1-9 see page 2, line 9 - page 3, line 7 see page 4, line 14 - page 6, line 18 -----	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 October 1995

Date of mailing of the international search report

6. 10. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. onal Application No
PCT/FR 95/00745

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0379147	25-07-90	US-A-	5288479	22-02-94
		AU-B-	622259	02-04-92
		AU-B-	4786090	26-07-90
		CA-A-	2007752	17-07-90
		DE-D-	69012842	03-11-94
		DE-T-	69012842	20-04-95
		JP-A-	2247116	02-10-90

EP-A-0100157	08-02-84	GB-A-	2122892	25-01-84
		AU-B-	570205	10-03-88
		AU-B-	1533783	05-01-84
		CA-A-	1207233	08-07-86
		DE-A-	3376466	09-06-88
		JP-A-	59062519	10-04-84
		US-A-	4725440	16-02-88

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der. e Internationale No

PCT/FR 95/00745

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K9/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP,A,0 379 147 (STERLING DRUG INC.) 25 Juillet 1990 voir le document en entier ---	1-9
A	EP,A,0 100 157 (E.R. SQUIBB & SONS) 8 Février 1984 voir revendications 1-9 voir page 2, ligne 9 - page 3, ligne 7 voir page 4, ligne 14 - page 6, ligne 18 -----	1-10

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

3 Octobre 1995

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

- 6. 10. 95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Ventura Amat, A

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De: .e Internationale No

PCT/FR 95/00745

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0379147	25-07-90	US-A- 5288479	22-02-94
		AU-B- 622259	02-04-92
		AU-B- 4786090	26-07-90
		CA-A- 2007752	17-07-90
		DE-D- 69012842	03-11-94
		DE-T- 69012842	20-04-95
		JP-A- 2247116	02-10-90

EP-A-0100157	08-02-84	GB-A- 2122892	25-01-84
		AU-B- 570205	10-03-88
		AU-B- 1533783	05-01-84
		CA-A- 1207233	08-07-86
		DE-A- 3376466	09-06-88
		JP-A- 59062519	10-04-84
		US-A- 4725440	16-02-88
